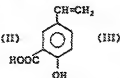


JA 0270060
NOV 1988

88-358240/50 A96 B07 D22 (A14) NITL 28.04.87
NITTO ELECTRIC IND KK *36 3270-060-A
28.04.87-JP-106043 (08.11.88) A61k-09/70 A61l-15 C08f-12/22
C09f-07/02
Safe-adhesive material with good antibacterial action - comprises a copolymer of 3-, 4- or 5-vinyl salicylic acid and (meth)acrylic ester C88-158505

A new antibacterial adhering material consists of a laminated layer of an antibacterial adhering copolymer, derived from 3-50 wt. % of 3-vinyl salicylic acid of formula (I) or its methyl ester, 4-vinyl salicylic acid of formula (II) or 5-vinyl salicylic acid of formula (III) and 95-50 wt. % of a (meth)acrylic ester, formed on a flexible substrate.



Another new antibacterial polymer contains 3-50 wt. % of the salicylic acid, 95-50 wt. % of the ester, and 0-10 wt. % of a (polar) comonomer.

A14-C, 12-V11, B11-C2, 3-L, 4-C38, 12-A1, 12-C1, 12-C2, 12-C3, 12-C10, 12-D1, 12-D4, 12-D6, 12-F5, 12-F7, 12-G3, 12-G4, 12-K1, 12-M2F) D(9-A1)

The copolymer may contain 0.1-30 wt. % (pref. 0.2-2 wt. %) of percutaneously absorbable drugs.

USE/ADVANTAGE

The copolymer has very good antibacterial effects, with little irritation to the skin and no colouring. Based on pressure-sensitive adhesion, it is very easy to handle.

The copolymer contg. the drugs prevents growth and propagation of microorganisms including bacteria over a prolonged period.

(METH)ACRYLATE MONOMER

(Meth)acrylic esters include n-butyl acrylate, hexyl acrylate, 2-ethylhexyl acrylate, decyl acrylate, dodecyl acrylate, methoxy polyethylene glycol acrylate, methoxyethyl acrylate, ethoxyethyl acrylate, etc.

DRUG

Percutaneously absorbable drugs include corticosteroids (such as hydrocortisone), analgesics, hypo-sedatives, tranquilisers, antihypertensives, diuretics, anti-diabetics, anaesthetics, anticholinergic agents, vitamins, anti-epileptics, vasodilators, antihistamines, antitussives, sex hormones, etc. (TppW31DANDwNo0/0). J63270060-A

© 1988 DERWENT PUBLICATIONS LTD.
128, Theobalds Road, London WC1X 8RP, England
US Office: Derwent Inc. Suite 500, 6845 Elm St. McLean, VA 22101
Unauthorized copying of this abstract not permitted.

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-270060

⑬ Int. Cl.⁴

説別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 昭和63年(1988)11月8日

A 61 L 15/00
A 61 K 9/70

6779-4C
H-6742-4C
S-6742-4C

C 08 F 12/22
C 09 J 7/02

M J Y
J L E

7445-4J
6770-4J

審査請求 未請求 発明の数 1 (全7頁)

⑮ 発明の名称 抗菌性粘着部材

⑯ 特 願 昭62-106043

⑰ 出 願 昭62(1987)4月28日

⑱ 発 明 者 明 見 仁 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内
⑲ 発 明 者 大 塚 三 郎 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内
⑳ 発 明 者 保 坂 美 文 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内
㉑ 発 明 者 木 之 下 隆 士 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号 日東電気工業株式会社内
㉒ 出 願 人 日 東 電 工 株 式 会 社 大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号
㉓ 代 理 人 弁 理 士 澤 喜 治 治

明 細 書

1. 発明の名称

抗菌性粘着部材

2. 特許請求の範囲

(1) 炭酸を担持体上、

構造式



で示される3-ビニルサリチル酸及びそのメチルエステルはいは



で示される4-ビニルサリチル酸はいは



で示される5-ビニルサリチル酸が5-50重量%と、(メタ)アクリル酸エステル95-50重量

部からなる炭酸性共重合体を炭酸成分とする層を積層したことを特徴とする抗菌性粘着部材。

(2) 炭酸性共重合体が

構造式



で示される3-ビニルサリチル酸及びそのメチルエステルはいは



で示される4-ビニルサリチル酸はいは



で示される5-ビニルサリチル酸が5-50重量%と、(メタ)アクリル酸エステル95-50重量部及びこれらと共重合可能なモノマーはいは炭酸モノマー10重量部以下とからなる特許請求の範囲

照部1項に記載の抗菌性接着部材。

(3)抗菌性共重合体に抗菌性接着の薬物を含有している特許請求の範囲第1項又は第2項に記載の抗菌性接着部材。

(4)経皮吸収性の薬物の含有量が0.1-3.0重量%である特許請求の範囲第3項に記載の抗菌性接着部材。

(5)経皮吸収性の薬物の含有量が0.2-2.0重量%である特許請求の範囲第4項に記載の抗菌性接着部材。

3. 発明の詳細な説明

(a) 産業上の利用分野

本発明は抗菌性を有する抗菌性接着部材に関する。

(b) 従来の技術

近年、感染症治療剤中に薬物を含有させて薬物含有接着剤層を形成し、これを皮膚に貼着して薬物を経皮吸収させる貼付型の外用医薬部材が多く開発されている。

薬物の経皮吸収は経口、注射、点滴などに比べ

て投与時の痛みが少なく、又薬物が容易に代謝を受けにくいこと、胃腸障害を生じないこと、薬物の放出速度が制御されるので投与回数を減らすことができること、投与時の副作用が低いことなどの利点があり、今後も各種の貼付型の外用医薬部材が開発されるものと考えられる。

ところで、この種の外用医薬部材を同一部位に長期間貼付した場合、薬物含有接着剤層と皮膚との界面に細菌等の微生物が繁殖して皮膚が荒れ、潰瘍形成が起し、治癒が難しく続けられる場合がある。

このため抗菌性を有する貼付型の外用医薬部材が強く要請されているが、かかる要請下、抗菌性の外用医薬部材として従来から以下のものが提案されている。

第一の外用医薬部材としては、シート状の軟膏に疎水性フッ素オレフィン等の抗菌物質を配合したものである。

又、第二の外用医薬部材としては、ゴム系樹脂中にマークスロクロムを配合した傷口治療用の巻絆である。

更に、第三の外用医薬部材としては感染症治療剤にポリビニルピロリドン-Ⅰ系樹脂を含有させてなるものである。

(c) 発明が解決しようとする問題点

しかしながら、上記第一の外用医薬部材は、塗布膜が厚く、用途が限定される上、抗菌物質が不安定で分解し易く、上記問題点を充分に解決するに至らなかった。

又、上記第二の外用医薬部材は、皮膚が着色するうえ、充分な効果を得られなかった。

更に、上記第三の外用医薬部材は1,3が解着性で経口消化が大きく、皮膚刺激性の問題もあり、完全満足するものではなかった。

また、高分子アンモニウム塩等を感染症治療剤中に配合することで抗菌性を付与することも可能であるが、一般に、親水性の高い高分子アンモニウム塩は炎症性薬剤との相溶性が悪いので、均一に配合できず、接着剤としての機能を低下させるなどの問題がある。

(d) 問題点を解決するための手段

本発明者等は上記問題点を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、ビニルサリチル酸のモノマー、或いはそのポリマーの取付が優れた抗菌作用を発現する点、また、このモノマーを用いた共重合体はモノマーの種類や組成を変えてその特性に選択性が認められる点(参考文献ALBERTSSON, J. C., et al., J. Macromol. Sci., Chem., A21(1):77, 1984)を見出し、本発明を完成するに至ったものである。

即ち、本発明は、電気を阻断体上に、

構造式



で示される3-ビニルサリチル酸及びそのメチルエステル或いは



で示される4-ビニルサリチル酸或いは



で示される5-ビニルナリチル酸が5-50重量
%と、(メタ)アクリル酸エスナル30-50重量
%からなる共重合体とを必要成分とする層を
具備したことを特徴とするものである。

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明に用いられる親持体としては柔軟性を有し、皮膚に適当したときに着し易い形状を与えないものゝなる採用しうるが、具体的に仕はポリオレフィン、ポリエチレン、ポリウレタン、ポリビニルアルコール、ポリ塩化ビニリデンなどの各種プラスチックのフィルム或いはシート、更に、ゴム及び合成樹脂発泡起性シート又はフィルム、不織布、金属箔、或いはこれらの積層フィルム・シートなどを好まれる。

そして、本発明の特徴は、上記根幹係上に、
 構成式



で示される3-ピニルサリチル酸及びそのメチルエステルは、



で承るゐる 4-ピニルサリチル酸塩には



一で与えられる5-ヒニルサリチル酸が5-50重量
%、好ましくは5-20重量%と、(メタ)アクリ
ル酸エステルが5-50重量%からなる抗菌性共
重合体を必要成分とする剤を施した点にある。

本発明に用いられる 3-ビニルサリチル酸及びそのノチルエステル、4-ビニルサリチル酸塩又は 5-ビニルサリチル酸のモノマーは 3-エチルフェノール、4-エチルフェノール或いは 5-エチル

テルフェノールから公知の方法、つまり文献(H. WASHAKI, et. al., J. Polym. Sci.: Polym. Chem. Ed., Vol. 18, 2755 (1980) 及び David Tierell, et. al., Makromol. Chem. 181, 2057 (1980)) に従って合成される。

上記のビニルサリチル酸(及びそのエステル)のモノマーと、(メタ)アクリル酸エステルの配合割合が、上記範囲以外になると、所望の抗菌性や接着力に減衰性が得られない場合があるから得にくいのである。

本発明に用いられる「メタ」アクリル酸エステルと
しては、上記炭素性重合体中に芳香族基、換
置性を有するものであれば特に限定されるも
のではないが、例えば α -ブチルアクリレート、 α -
ペンチルメタクリレート、ヘキシルアクリレート、
 γ -エチルブチルメタクリレート、 γ -エチルヘ
キシルアクリレート、2-エチルヘキシルメタク
リレート、デシルアクリレート、デシルメタク
リレート、ドデシルアクリレート、ドデシルメタク
リレート、トリオクトドフロフルオリールアクリレ
ート、メトキシベンジレンダングリコールアクリレ
ート、

ト、プトキシシエチルレシダリコールアクリレート、
メトキシシエチルアクリレート、 γ -エトキシプロ
ピルアクリレート、エトキシシエチルアクリレート、
プトキシシエチルアクリレートなどを挙げることが
できる。

これらの共重合体は、 $-10 \sim -70$ ℃のガラス転移点を持ち、装置性共重合体の如くに結晶性、熱安定性を付与するのみならず、使用温度において充分な自由回転を行ったために、含有された炭素の共重合体中での結晶が大きく、含有している炭素を置かれた環境に一度多く放出することができる。

本発明において、上記のビニルサリチル酸(及びそのエステル)のモノマー-50〜500重量部と(ノブ)アクリル酸エステル5〜50との反応性共重合体は所望の硬さを有するが、更に粘着性を向上させるために、これらと共重合可能なモノマー或いは活性モノマーを全モノマーの10重量部以下の範囲で配合して共重合させることが好ましい。

このような異相合可能なモノマーはいは確性も

ノマーとしては、例えば(ノダ)アタリル酸、イタコン酸、マレイン酸、無水マレイン酸、ヒドロキシシエンアルアクリレート、ヒドロキシプロピルアクリレート、アクリロニトリル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニルのような反応性モノマー、或いはスチレン系モノマー等が挙げられる。

上記反応性共重合体の形成を上記の柔軟な担持体上に重合反応して該担持体上に反応性共重合体の層を形成する。

このようにして得られた反応性担持体はそのまゝ反応性担持体、最終として使用される。

本発明の好ましい実施態様としては、上述のようにビニルサリチル酸(或いはそのエステル)を共重合して形成された反応性共重合体に該反応性の基物を含有させたものが基物を経皮的に生体内に投与し、疾患治療又は予防を目的としたものが特に重要で望ましいのである。

本発明に用いられる反応性基物の基物としては、皮膚面に貼付して溶解した際に、経皮的に生体内に吸収されるものであれば特に限定されるもので

はない。かかる基物としては次のようなものを例示することができる。

イ) コルチコステロイド類：例えばヒドロコルチゾン、プレドニゾン、ベタメタゾンプロピオンート、フルメタゾン、トリアムシロン、トリアムシロンアセトニド、フルタシロン、フルメシロンアセトニド、フルメシロンアセトニドアセテート、プロピオン酸ベタメタゾールなど。

ロ) 抗癌剤：例えばアセトアミノフェン、メフェナム酸、フルメナム酸、インドメタシン、ジクロフェナック、ジクロフェナックナトリウム、アルクロフェナック、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、イブプロフェン、フルルビプロフェン、サリチル酸、サリチル酸ナトリウム、イーノントール、オンファール、スリナック、トルメチナトリウム、ナプロキセン、フェンブフェンなど。

ハ) 抗凝固剤：例えばフェニルビタール、アセバルビタール、シクロバルビタール、トリアゾ

ラム、ニトラゼラム、ロラゼラム、ハロペリドールなど。

ニ) 精神安定剤：例えばフルフェナジン、チオリダジン、ジアゼラム、フルジアゼラム、フルニトラゼラム、ハロペリドール、クロルプロマジンなど。

ホ) 抗炎症剤：例えばクロロキン、塩酸クロロキン、ヒンドロール、プロプラノロール、塩酸プロプラノロール、ブアラノール、インドメタシン、ニバジピン、エモジピン、ロファジキレン、ニレンジピン、ニブラジロール、ブクモロール、ニフェジピンなど。

ヘ) 降圧剤：例えばヒドロサイアザイド、ベンドロフルナサイアザイド、シクロベンチアザイドなど。

ト) 抗生剤：例えばペニシリン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、塩酸フラジマイシン、エリスロマイシン、タロラムフェニコールなど。

チ) 麻酔剤：例えばリドカイン、塩酸リドカイン、

ベンゾカイン、アミノ安息香酸エステルなど。

リ) 抗血栓剤：例えば塩酸ベニチコウム、ニトロフラゾン、ナイスチタン、アセトスルファミン、クロトリマゾールなど。

ヌ) 抗真菌剤：例えばベンチマイシン、アムホテリジンB、ピロールニトリン、クロトリマゾールなど。

ル) ビタミン類：例えばビタミンA、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、オクタチアシン、リボフラビン誘導体など。

ダ) 抗てんかん剤：例えばニトラゼラム、ノプロバメート、クロラゼラムなど。

ワ) 冠血管拡張剤：例えばニトログリセリン、ニトログリコール、イソソルビジンナトリート、エリスリトールチトラナイトレート、ベンチエリスリトールチトラナイトレート、プロバチルチトラナイトレートなど。

カ) 抗ヒスタミン剤：例えば塩酸クフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、ジフェニルメチル

コ) 腐蝕剤: 例えば臭化水素酸、アキストロモトルファン、硫酸ナトリウム、エフエドリン、硫酸エフエドリン、硫酸サルブテロール、硫酸イソプロパノール、硫酸イソプロパノールなどを、

ク) 性エモモン: 例えばプロゲステロン、エストラジオールなどを、

レ) 殺菌剤: 例えばダキセチンなどを、

ロ) 阻害媒改質剤: 例えばヒテルゲン、エルゴトアルカロイド、イフェンブゾールなどを、

ハ) 賦形剤、賦形補助剤: 例えばメトクロプラミド、クレブアライド、ドンペリドン、スコポラミン、臭化水素酸スコポラミン、5-フルオロウラシル、ノルカプトリンなどを、

ニ) 生体阻害剤: 例えばポリペプチド類(アミノ酸、ペプチドの誘導体)、プロスタグランジン類などを、

ホ) その他: 例えばフェニニール、ジゴキシン、グセマゼリン、ジヒドロエルゴタミン、イダスルホン、ジヒドロエルゴタミン誘導体など、が挙げられ、これらの薬物の1種、或いは必要に応じて複数以上併用することができる。

量不足、一方、20重量%を超えると粘着性の低下が認められ好ましくない。

(c) 実施例

以下、本発明を実施例に基づき詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

以下において、部又は等とあるのは総て重量部又は重量%を意味する。

実施例1

3-ビニルサリチル酸	15部
イソオクタテトラヒドレート	85部
酢酸ビニル	10部
アジシスチアチロニトリル	0.5部
酢酸エチル	25部

上記配合物を4つ口フラスコに仕込み、不活性ガス雰囲気下において、温度60～65℃で攪拌しつつ125部の酢酸エチルを滴下しながら反応温度を上記範囲にコントロールして4時間加熱重合し、更に温度80℃で2時間加熱させて、重合率95.5%、粘度150ポイズ(温度30℃)の抗腐性共重合体の溶液を得た。

上記薬物の配合割合は抗腐性共重合体全体の0.1～3.0重量%、好ましくは0.2～2.0重量%の範囲内に調整するのが望ましく、薬物の配合割合が、0.1重量%未満ではその効果効果が乏しく、一方、3.0重量%を超えるとその副作用発現に懸念が生じると共に、結晶析出のため、反応が収まり難くなり、不利となる。

また、この反応温度を向上させるために薬物触媒促進剤を添加することも可能である。

このような薬物触媒促進剤の例としては、エタノール等の低級アルコール、グリコール類、多価アルコールや尿素、ジメチルホルムアミド、アミド類、イミダゾリノン誘導体、ジエチルセバケート、プロピレノカーボネート、ヒロリドン類、或いは各種界面活性剤などが挙げられ、これらのうち少なくとも一種を添加するのが望ましい。

上記薬物を含有させて成る抗腐性共重合体(A)と薬物触媒促進剤(B)の配合割合は、塩(B)が0.5～2.0重量%の範囲とするのが望ましく、この(B)の配合割合が、0.5重量%以下ではその効

力は、この抗腐性共重合体の溶液をポリエチレンフィルムに乾燥後の厚みが50μmとなるように塗布した後、温度100℃で5分間乾燥して本発明の抗腐性粘着部材を得た。

実施例2

3-ビニルサリチル酸	15部
イソオクタテトラヒドレート	85部
アジシスチアチロニトリル	0.5部
酢酸エチル	25部

上記配合物を4つ口フラスコに仕込み、不活性ガス雰囲気下において、温度50～65℃で攪拌しつつ125部の酢酸エチルを滴下しながら反応温度を上記範囲にコントロールして4時間加熱重合し、更に温度80℃で2時間加熱させて、重合率98.0%、粘度150ポイズ(温度30℃)の抗腐性共重合体の溶液を得た。

次に、この抗腐性共重合体の溶液をポリエチレンフィルムに乾燥後の厚みが50μmとなるように塗布し、温度100℃で5分間乾燥して本発明の抗腐性粘着部材を得た。

実施例3

実施例1の3-ビニルサリチル酸に代えて4-ビニルサリチル酸を用いた以外は、実施例1と同様にして本発明の抗菌性粘着部材を得た。

実施例4

実施例1の3-ビニルサリチル酸に代えて5-ビニルサリチル酸を用いた以外は、実施例1と同様にして本発明の抗菌性粘着部材を得た。

実施例5

実施例1の3-ビニルサリチル酸に代えて3-ビニルサリチル酸メチルを用いた以外は、実施例1と同様にして本発明の抗菌性粘着部材を得た。

実施例6

実施例1の抗菌性重合体の溶液に乾燥後の濃度が200mg/cm²となるようにイソソルビドジナイトレートを加え、実施例1と同様にして本発明の抗菌性粘着部材を得た。

比較例1

実施例1の3-ビニルサリチル酸をアセリブアレートに換え、実施例1と同様に重合して、粘

合率98部、粘度120ポイズ(温度30℃)の共重合体溶液を得。次いで、実施例1と同様の方法で粘着部材を得た。

比較例2

比較例1の共重合体溶液の固形分100部による第4部を添加し、これを乾燥後の厚みが50μmとなるように塗布、乾燥して粘着部材を得た。

比較例3

ビニルピロリドン 10部
イソオクチルアクリレート 90部

上記配合物を4つ口フラスコに仕込み、不活性ガス雰囲気下において温度60-80℃で攪拌しつつ125部の酢酸エチルを低下しながら反応度を上限範囲にコントロールして4時間重合し、更に温度80℃で2時間熟成させて、重合率97.0%、粘度120ポイズ(温度30℃)の共重合体の溶液を得た。

これに、よう第4部を添加し、比較例1と同様の方法で粘着部材を得た。

上記の実施例及び各比較例について、奇特性

試験を行った結果を第1表に示す。

第1表

	抗菌テスト	皮膚殺菌性	皮膚刺激性	着色性
実施例1	4/4	○	良	無色
実施例2	4/4	○	良	無色
実施例3	4/4	○	良	無色
実施例4	4/4	○	良	無色
実施例5	4/4	○	良	無色
実施例6	4/4	○	良	無色
比較例1	0/4	○	良	無色
比較例2	3/4	○	不良	着色
比較例3	4/4	○	良	着色

試験方法

1. 抗菌テスト(ディスク法による抗菌力テスト)
試験菌: バチルス スプルス(Bacillus subtilis ATCC6623)、スタフィロコッカス ゴールデウス(Staphylococcus aureus FDA209P)、エッシャーヒアコリ(Escherichia coli K12)、シュードモナス アエルゲノサ(Pseudomonas aeruginosa 1F011EB 9)。

上記試験菌は肉エキス寒天培地に10×10×10mmの菌体を分設し平板とし、その上に各実施例及び各比較例の試験片を乾燥し、温度30℃で一昼夜培養後、菌生育形成の有無を観察した。

上記テストの結果を第1表に示す。

4種の試験菌で阻止帯が形成された割合を分級で示す。

2. 皮膚刺激性

各実施例及び各比較例におけるそれぞれの試験片(縦5cm、横5cm)を背中に貼りつけ、24時間後の皮膚性を判定した。

その強力範囲において90部以上塗布している

場合を良好とし、ボランティア10名で10名共に良好な場合を○とした。後菌腐敗が1名でも90%以下の場合を不良×とした。

3. 共生配合による着色性

厚さ0.3mmの共生配合をガラス板上に形成し、該ガラス板の着色性の有無を肉眼で観察した。

4. 皮膚刺激性

各実施例及び各比較例におけるそれぞれの試験片(厚3cm、径3cm)を背中に貼りつけ、24時間後の皮膚の痕跡を特定した。

判定方法

5→水疱

4→浮腫

3→赤斑

2→赤化

1→変化なし

各試験片共にボランティア10名で判定し、この10名共に2以下の場合を良好とし、それ以外を不良とした。

第1表より、本発明の抗菌性粘着部材は優れた抗菌性及び皮膚刺激性を有し、しかも皮膚刺激性

試験においても良好な結果が得られた。

これに対し、比較例1は抗菌性が認められず、又、比較例2は抗菌性が不十分であり、しかも皮膚刺激性試験においても問題があり、更に、比較例2および比較例3ではよう素による着色の問題があり、特に、比較例3はよう素による着色力が大であった。

(I) 発明の効果

本発明の抗菌性粘着部材は特定のビニルセリナム酸(或いはそのエステル)をコポリマーとして有する共生配合体からなり、極めて優れた抗菌性を有し、しかも皮膚刺激性が殆ど無いと、適用部位を着色させることがなく、更に炎症接着性であるために極めて取替が易い等の効果を奏するのである。

又、本発明の抗菌性粘着部材において、その抗菌性共生配合体に経皮吸収性の薬物を含有させたものは長期間に亘って細菌等の微生物が繁殖せず、従って、上記微生物による炎症等の問題も発生せず、この結果、上記薬物が経皮吸収されて一層

れた効果がなしうる等の効果を有するものである。

特許出願人 日東電気工業株式会社

代理人 弁護士 澤 吾代